

Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie

doc. MUDr. Jozef Bulas, CSc., prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika, LF UK a UN Bratislava

Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie sú ochorenia, výskyt ktorých má epidemický charakter. Zdá sa, že diabetes súčasne podporuje epidémiu srdcového zlyhávania. Čím ťažšia je klinická forma srdcového zlyhávania, tým vyššia je pravdepodobnosť prítomnosti diabetu. Nezávisí od toho, či ide o systolické alebo diastolické srdcové zlyhávanie. V patofyziológii srdcového zlyhávania u diabetikov sa uplatňuje myokardiálna ischémia, metabolické zmeny a diabetická kardiomyopatia. Dôležitá je i aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému, najmä jej alternatívna dráha s enzýmom ACE-2. Autori sa venujú i klinickým prejavom a manažmentu ochorenia. Všímajú si úlohu prísnej či voľnej kontroly sérovej glykémie a analyzuje farmakologickú liečbu diabetu, aj vzhľadom na jej kardiovaskulárnu bezpečnosť. Výhodným liekom je metformín, možno (ak treba) použiť sulfonylureové látky, inzulín a nádejné sa t.č. ukazujú inkretíny. Výskyt SZ a diabetu (2. typu) stále stúpa a bude stúpať. Preto treba pátrať po prítomnosti diabetu v preventívnych prehliadkach, podporovať telesnú aktivitu, správnu výživu a brániť vzniku obezity, pretože prevencia je tu lepšia ako liečba.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, srdcové zlyhávanie, diabetická kardiomyopatia, antidiabetiká.

Diabetes and heart failure

Diabetes mellitus and heart failure are nowadays both diseases having an epidemic characteristics. Diabetes seems to be an engine of heart failure development. More severe heart failure forms show more frequently the presence of diabetes. This is true for both systolic and diastolic heart failure types. In the pathophysiology of heart failure in diabetics there is an influence of myocardial ischaemia, of metabolic (lipidic and diabetic) serum changes and of diabetic cardiomyopathy. Also activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is important: mainly the alternative pathway where enhanced activity of ACE-2 enzyme seems to be present. The authors present here clinical signs of heart failure and also the management of heart failure in diabetics. He discusses the problem of strict versus normal control of serum glycaemia, and also the pharmacological treatment of diabetes, mostly from the safety point of view. The beneficial drug is metformin, we can also use the sulphonylurea derivatives, insulin, and very promising drugs are incretins. The occurrence of type 2 diabetes and heart failure increases and will increase. It is therefore necessary to search for diabetes, to do preventive measures and support healthy way of life as the prevention is here better than treatment.

Key words: diabetes mellitus, heart failure, diabetic cardiomyopathy, antidiabetics.

Interní Med. 2013; 15(6–7): 220–224

Úvod

Diabetes mellitus je ochorenie, ktoré významne zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení; jedným z nich je srdcové zlyhávanie, výskyt ktorého sa stále zvyšuje a dosahuje epidemický rozmer.

Epidemiológia

V nedávnom prieskume Diabetologickej spoločnosti z r. 2006 sa zistilo, že v od začiatku 70-tych rokov minulého storočia došlo k zdvojnásobeniu výskytu diabetu z 3,5 % na 7 % v r. 2006 (1).

Výskyt prediabetu v tomto prieskume (definovaného ako pozitívny orálny glukózo-tolerančný test, oGTT) bol 12,5 %; teda spolu temer 20 % (pre)diabetikov. Aj diabetes má teda epidemický rozmer a významne podporuje či akceleruje ďalšiu epidémiu, a tou je chronické srdcové zlyhávanie.

Framinghamská štúdia ako prvá kvantifikovala zvýšené riziko pre vznik srdcového zlyhávania (SZ) u diabetikov. Bolo dvakrát zvýšené u mužov, ale až päťkrát vyššie u žien diabetičiek oproti nediabetičkám (2). Tento vzostup rizika vzniku SZ nezávisel

od súčasnej prítomnosti ischemickej choroby srdca (ICHS) a ani hypertenzie (3, 4, 5) a platil pre oba typy diabetu, tj. pre typ 1 i typ 2. V nedávnej publikácii (4) z Framinghamskej štúdie sa konštatuje, že diabetes samotný je zodpovedný za 6 % prípadov SZ u mužov, ale až za 12 % prípadov SZ u žien.

V klinických štúdiách u pacientov s chronickým SZ bol vysoký výskyt diabetikov – okolo 10 až 40 percent (6, 7, 8), a to podľa intenzity SZ (viac prípadov u pacientov s ťažšou formou SZ). Výskyt bol podobný u systolického SZ aj u diastolického SZ podľa spomínaných štúdií. V prípade klinických štúdií u pacientov s akútnym SZ bol výskyt diabetikov niečo vyšší (35 % až 45 %), ale tu išlo obvykle o ťažšie formy SZ a obvykle o akútne dekompenzácie chronického srdcového zlyhávania. Riziko vzniku SZ, ale i riziko hospitalizácie pre SZ, pozitívne korelujú s glykovaným hemoglobínom (HbA1c) v sére (9, 10). Diabetes prispieva nezávisle k riziku vývoja SZ aj komplikovaním akútneho infarktu myokardu, práve kardiálnou dekompenzáciou, a to nezávisle od veľkosti infarktového ložiska (11, 12). Diabetes prispieva aj k progresii SZ a k mortalite rozvinutého SZ (12,

13, 14, 15). Diabetičky so SZ majú horšiu prognózu ako diabetici muži (16, 17, 18). Rozsah vzostupu glykémie má podiel i na vzniku ďalších KV príhod u pacientov so SZ (19).

Patofyziológia srdcového zlyhávania u diabetika

Zvýšené riziko vzniku a progresie SZ u diabetikov je multifaktoriálne. Podieľajú sa na tom ischemické zmeny v srdci (myokarde), metabolické problémy pri diabete a s tým súvisiaca myokardiálna dysfunkcia (20).

Ischemická choroba srdca (ICHS) a diabetes

Tradičné rizikové faktory pre vznik ICHS, ako je hypertenzia, dyslipidémia, obezita a podobne, sa u pacientov s diabetom alebo porušenou glukózovou toleranciou kumulujú. Každý tento faktor ovplyvňuje alebo podporuje proces aterogenézy, ale i samotný (pre)diabetes tu má významné pôsobenie. Deje sa tak prostredníctvom hyperglykémie, ktorá priamo iniciuje aterosklerózu, podporuje jej progresiu ale i jej

nestabilitu, tj. fragilitu a nestabilitu aterosklerotických plakov. Následkom je potom vznik akútnych koronárnych a KV príhod (21).

Patofyziologickými mechanizmami vaskulárneho poškodenia pri dlhodobej hyperglykémii je endotelová dysfunkcia, vaskulárne poškodenie spôsobené tzv. AGEs (Advanced Glycation End-products), poškodenie vyvolané cirkulujúcimi voľnými masťnými kyselinami (VMK) a poškodenie spôsobené systémovým zápalom.

K ním treba priradiť ešte ďalšie poškodenia, a to z hypoglykémie (ktorá je častou komplikáciou sprievodnej diabetickej liečby, hlavne pri podávaní inzulínu), z porušenej autonómnej nervovej dysregulácie v dôsledku diabetickej autonómnej neuropatie, a je to nakoniec aj samotné pôsobenie (hyper) inzulínémie. K endotelovej dysfunkcii prispievajú aj ďalšie mechanizmy, ako sú abnormality produkcie/degradácie NO, zvýšená hladina endotelínu v cievnej stene a pôsobenie Ang II v súvisi s hyperaktivitou RAAS, a tiež znížená produkcia či aktivita prostacyklínu. Následkom je vlastne porucha regulácie vaskulárneho prietoku, a s tým súvisiaca ischemizácia myokardu (22).

Metabolické zmeny pri diabete

Pri diabete je charakteristická je tzv. diabetická dyslipidémia, kde nachádzame nízku sérovú hladinu HDL-Ch, normálnu či len ľahko zvýšenú sérovú hladinu LDL-Ch, vysoké sérové triacylglyceroly, vysokú sérovú hladinu nízko-denzných LDL-Ch častíc, ale aj ďalšie kvalitatívne zmeny sérových lipidov. Všetky spomínané zmeny významne podporujú u diabetikov aterosogézu (23). V cirkulácii u diabetikov je tiež prítomný aj protrombotický stav. Je zvýšená sérová hladina antitrombínu III a proteínu C, ďalej sú to súčasne prítomné abnormality funkcie trombocytov, tj. ich aktivácie, ich agregácie, ich morfológie a funkcie. Spoločne tieto zmeny podporujú jednak progresiu aterosogézy, ale prispievajú i k vzniku KV príhod, a to podporou ďalšej fázy „aterogézy“, ktorou je trombogéza (24). Diabetes charakterizuje vo vaskulárnom systéme aj zvýšená systémová zápalová aktivita, ktorá zhoršuje aterosogézu, prispieva, či priamo produkuje zvýšený oxidačný stres a tiež produkciu AGEs (25). U diabetikov býva dozretý aterosklerotický plak viac naplnený lipidmi, obsahuje tiež viac zápalových buniek; takéto plaky sú potom zraniteľnejšie, tj. nestabilnejšie, postihujú koronárne ale i karotické a cerebrovaskulárne, či periférne vaskulárne riečiská, a ľahšie podľahnú erózií či ruptúre so vznikom akútnej (KV) príhody (26).

Najčastejším dôsledkom diabatu v oblasti myokardiálnej funkcie je diastolická dysfunkcia. Diabetes ovplyvňuje ako systolickú, tak i diasto-

lickú funkciu ľavej komory, a nie je to sprostredkované len koronárnym postihnutím (27). Pri akútnom infarkte myokardu diabetes prispieva nezávisle k vývoju SZ, bez ohľadu na veľkosť infarktového ložiska (11, 15).

Diabetes mellitus je zložité ochorenie, ale zdá sa, že pri vzniku diabetickej kardiomyopatie majú rozhodujúcu úlohu tri činitele, a to hyperglykémia, zvýšené sérové masťné kyseliny a hyperinzulinémia (28, 29, 30).

Hyperglykémia prispieva k nadmernej tvorbe reaktívnych kyslíkových radikálov (superoxid, peroxynitrát a iné) (30, 31, 32), ktoré reagujú s bunkovými proteínmi a nukleovými kyselinami, a spôsobujú poškodenie myokardu (osobitne myocytovú kontrakciu a relaxáciu), nastáva odpojenie mitochondriálnej oxydatívnej fosforylácie, čím vzniká porucha tvorby, ale aj porucha akumulácie energie v myocyte, ďalej nastáva aj poškodenie deoxyribonukleovej kyseliny v myocytoch a bunková smrť, apoptóza (29, 30, 31, 32). Ďalej je to hyperglykémiou podporovaná glykácia proteínov a tvorba AGEs, ktoré tiež poškodzujú myokard (33, 34) a podporujú ďalšiu produkciu voľných kyslíkových radikálov (35) a v interstíciu myokardu podporujú tzv. „cross-links“ kolagénových vlákien, tj. ich vzájomné previazanie, ktoré potom zhoršuje kontraktílnu činnosť myocytov nárastom „tuhosti kolagénu“ a vyvoláva súčasne aj jeho väčšiu rezistenciu voči matrixovým metalloproteinázam, čo tiež významne podporuje hlavne diastolickú dysfunkciu (34, 36).

U diabetikov je vysoká aktivácia viacerých neurohormonálnych systémov, hlavne však RAAS (renín-angiotenzín-aldosterónový systém) a SNS (sympatický nervový systém) (37). Dôsledkom je nepriaznivé ovplyvnenie funkcie srdca; jednak jej myofilamentov (fosforyláciou troponínu I a T, ďalších regulačných proteínov a tiež bielkoviny titínu), ktoré majú takto potlačené svoje vlastnosti kontrakčnej funkcie (38) aj relaxácie (39). Tieto mechanizmy podporujú aj vznik hypertrofie LK (40).

Zvýšené koncentrácie **neesterifikovaných masťných kyselín** u diabetikov a ich zvýšená oxidácia (29, 30, 31) podporuje inzulínovú rezistenciu u diabetikov 2. typu (30), a v kardiomyocytoch vedie k akumulácii toxických produktov masťných kyselín v cytoplazme, nakoľko je tu prekročená oxidačná kapacita mitochondrií (29). Táto lipotoxicita (masťných kyselín) tiež poškodzuje myokardiálnu kontraktilitu (41) a má aj pro-apoptotické a pro-zápalové pôsobenie (42, 43), čím podporuje myokardiálnu dysfunkciu.

Hyperinzulinémia prispieva ku kardiálnej hypertrofii (29, 44), ktorá vzniká nezávisle od čas- to doprevádzajúcej hypertenzie (41). Inzulín pô-

sobí ako rastový faktor a aj takto prispieva k hypertrofii (44, 45). Spoluúčasť tu má aj zvýšená aktivita sympatika (46).

Pri vzniku a progresii srdcového zlyhávania sa zúčastňuje aj renín-angiotenzín-aldosterónový systém, nakoľko angiotenzín II (Ang II) vyvoláva vazokonstrikciu (zvyšuje afterload), retenciu vody a soli, stimuluje hypertrofiu kardiomyocytov, produkciu extracelulárnej matrix v srdcových fibroblastoch spolu s podporou produkcie ďalších rastových hormónov – a tak vzniká/progreduje remodelácia srdca (47, 48). Veľké klinické štúdie s podávaním ACE inhibítorov/sartanov (49, 50) potvrdili účasť RAAS v patogenéze SZ.

Funkčné a morfológické manifestácie diabetickej kardiomyopatie

Animálne experimenty či modely diabatu preukázali alterácie „kalciového obehu“ v myocyte, ktoré prispievajú k poruche funkcie srdca redukciiu dostupnosti kalciových iónov pre aktiváciu myofilamentov, ale tiež spomalením odstraňovania týchto iónov vo fáze pozdnej systoly, čo porušuje diastolickú relaxáciu. Epikardiálne biopsie od pacientov v čase by-passovej operácie srdca preukázali, že u diabetikov je prítomná redukcia „sily kontrakcie so vzostupom frekvencie kontrakcií“ (51), čo tiež súvisí s „kalciovým obehom“ v myocytoch.

Príčiny klinických prejavov diabetickej kardiomyopatie

Je ich niekoľko, a tu uvádzame tri najdôležitejšie.

Diabetická kardiomyopatia ako príčina symptómov. Ak je nález koronárnej angiografie negatívny, tak obvykle uvažujeme o prítomnosti diabetickej kardiomyopatie. Ak sú prejavy SZ a echokardiograficky je prítomná normálna či zachovalá ejekčná frakcia ľavej komory, ide o diastolickú SZ, a u pacienta obvykle preukážeme aj prítomnosť hypertenzie a/alebo ICHS. Vysoká incidencia vzniku SZ po prekonaní infarktu myokardu u diabetikov súvisí asi s prítomnou diabeticou kardiomyopatiou, ale často tu preukážeme i prítomnosť pôsobenia ďalších rizikových faktorov, ako je asociácia obezity (spolu s inými parametrami metabolického syndrómu) s diastolickou dysfunkciou či SZ; uvažuje sa aj o priamom nepriaznivom vplyve epikardiálneho tuku na funkciu ľavej komory so vznikom jej dysfunkcie (52). U metabolického syndrómu je veľmi ťažké rozpoznať spoluúčasť jednotlivých súčastí metabolického syndrómu (diabetes, inzulínová rezistencia, obezita, hypertenzia a pod.) na vzniku či na progresii SZ.

Tabulka 1. Farmakologická liečba DM a SZ (cit. 17 – 21)

Liečivo	Poznámka
Inzulín	Účinok na priebeh SZ a na ventrikulárnu remodeláciu je kontroverzný; protizápalový a vplyv na energetický metabolizmus myocytu by mohli byť u SZ užitočné, avšak hyperinzulinémia súčasne prispieva k hypertrofii komôr.
Sulfonylureové látky	Podporujú sekréciu inzulínu z pankreasu.
Meglitinidy	Podporujú sekréciu inzulínu z pankreasu.
Biguanidy (metformín)	Redukujú produkciu hepatálnej glukózy, zlepšujú inzulínovú senzitivitu. Metformín v prospektívnych štúdiách redukoval KV riziko a zlepšoval prežívanie pacientov so SZ. Je to asi jeden z najlepších antidiabetických liekov v oblasti liečby diabetu a jeho KV prejavov.
Alfa-glukozidáza (akarbóza)	Redukuje absorpciu cukrov v tráviacom trakte, zvyšuje inzulínovú senzitivitu prostredníctvom aktivácie PPAR-gamma.
Tiazolidín-dióny	Tiazolidín-dióny v prospektívnych štúdiách zhoršovali výskyt vážnych KV príhod u diabetikov (infarkt myokardu, SZ). Spôsobujú aj nárast hmotnosti a vznik periférnych edémov. Odporúčania pre liečbu SZ ich pokladajú za kontraindikované.
Inkretíny (u nás exenatid a liraglutid)	Podporujú produkciu inzulínu podporovanú glukózou, majú aj isté protektívne KV vlastnosti, znižujú produkciu glukagónu (aktíváciou GLP-1 receptora), znižujú HbA _{1c} , znižujú hmotnosť, pokles viscerálneho tuku, úprava lipidémie.
Inhibitory DPP-4 (dipeptidyl-peptidázy), u nás vildagliptín, sitagliptín a iné	Inhibujú degradáciu GLP-1, a tým potencujú vplyv inkretínov, zníženie TAG, zvýšenie HDL-Ch, zníženie TK, pokles CRP. Priamy efekt na myokard: zvýšenie výkonnosti pri SZ, zvýšenie prežívania myocytov pri ischémii, zlepšenie endotelovej dysfunkcie pre zvýšenie uvoľňovania NO.
Glukuretiká (inhibitory SGLT): inhibitor sodium-glucose co-transportera Typ 1 a Typ 2	Účinkujú v epiteli (luminálna časť) buniek proximálneho tubula, kde blokujú reabsorpciu glukóz, zníženie HbA _{1c} (o 0,5 – 1,0%), nevzniká hypoglykémia, znižujú hmotnosť (o 2–3 kg), umožňujú zníženie dávky inzulínu, pokles TKS o 3–5 mmHg, pokles TKD o 2,0 mmHg, neovplyvňujú srdcovú frekvenciu, isté klinické štúdie zistili zníženie vaskulárnych úmrtí.

GLP-1: glucagon like peptid-1; DPP-4: dipeptidyl peptidáza-4; HbA_{1c}: glykovaný hemoglobín; TAG: triacylglyceroly

Ďalej je to diabetická kardiomyopatia spojená s diastolickou dysfunkciou (pri normálnej systolickej funkcii). Zdá sa, že asi 30–40% diabetikov 2. typu bez prítomnej hypertenzie, bez ICHS alebo iného KV ochorenia má prítomnú diastolickú dysfunkciu podľa neinvazívneho vyšetrenia (53, 54, 55). To sa preukázalo echokardiograficky a dopplerograficky vyšetrením transmitrálneho prietoku, no ale nedávno aj abnormálnymi nálezmi pri vyšetrení pomocou tkanivového dopplera.

Tieto abnormality korelujú s HbA_{1c} hladinami v sére, s parametrami inzulínovej rezistencie, s prítomnosťou mikrovaskulárnych komplikácií diabetikov a tiež so sérovými hladinami AGEs (56). Teda – asymptomatická diastolická dysfunkcia je zrejme najčastejšou a najskorou manifestáciou diabetickej kardiomyopatie.

Nakoniec je to asociácia diabetu so zväčšenou myokardiálnou masou ľavej komory. V MESA štúdií (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) u osôb bez klinicky zjavného KV ochorenia sa pomocou magnetickej rezonancie preukázalo, že Afroameričania a Hispánci s diabetom majú väčšiu masu ľavej komory než belosi a Ázijčania (57), ale u všetkých rás je väčšia masa ľavej komory u diabetikov, než je tomu u nediabetikov.

Manažment srdcového zlyhávania u diabetikov

K liečbe diabetikov so SZ pristupujeme dnes rovnako ako u nediabetikov. Pri chronickom srdcovom zlyhavaní (ChSZ) systolickeho typu postupujeme podľa „Odporúčaní ESC pre dia-

gnostiku a liečbu srdcového zlyhávania“ (r. 2012) (58), tj. aplikujeme diuretiká pri prevodení (obvykle furosemid), anti-remodelačnú liečbu (ACE inhibitory, betablokátory, aldosterónové blokátory) a v prípade prítomnosti predsieňovej fibrilácie s vyššou frekvenciou aj digoxín. Liečime adekvátne komorbidity, a iné ochorenia.

Nové „Odporúčania“ na základe klinickej štúdie SHIFT (59) u pacientov s ChSZ systolickeho typu, ale so zachovalým sínusovým rytmom, odporúčajú liečbu ivabradínom, ak je srdcová frekvencia u pacienta ≥ 75 /min. To môže byť u diabetikov častejšie než u nediabetikov (v dôsledku vyššej aktivácie sympatiky u diabetikov).

V prípade ChSZ so zachovalou EF (tj. u tzv. diastolickeho SZ) je dnes liečba stále nejasná. Rieši sa kontrola rizikových faktorov, liečia sa komorbidity (hypertenzia, predsieňová fibrilácia, dyslipidémia, anémia, obštrukčná choroba pľúc a pod.) a podávajú sa diuretiká pri prevodení, anti-neurohormonálna liečba (ACE inhibitory, betablokátory, aldosterónové blokátory) a digoxín pri fibrilácii predsiení.

ACE inhibitory sú užitočné a účinné i u diabetikov a pravdepodobne je tomu tak i u sartanov (je o tom o niečo menej štúdií) (31). Opatrnosť sa žiada u diabetikov s typom IV renálnej tubulárnej acidózy, čo je špeciálna forma diabetickej nefropatie. Tu je totiž možné zhoršenie už i tak porušenej renálnej funkcie. Betablokátory, zdá sa, sú tiež užitočné u ChSZ systolickeho typu bez ohľadu na stav diabetu (60).

Blokátory aldosterónu sú pravdepodobne tiež rovnako účinné u diabetikov i u nedia-

betikov. V štúdií RALES (spironolakton, ChSZ, NYHA III/IV, systolické zlyhávania) nespomínajú osobitne efekt liečby u diabetikov (61). V štúdií EPHEsus (eplerenon, systolická dysfunkcia ľavej komory, SZ pri akútnom infarkte myokardu) bol efekt prítomný rovnako u diabetikov i u nediabetikov (62).

Manažment diabetu u srdcového zlyhávania

Ide o 2 problémy. Prvým je problém tzv. „prísnej“ kontroly glykémie. Vždy začíname diétou, úpravou telesnej váhy a pravidelným telesným cvičením. Monitorujeme hladiny glykémie a HbA_{1c}, a snažíme sa tieto hladiny upraviť (normalizovať). Problém „prísnej“ či tzv. „voľnej“ kontroly glykémie sa rieši vo vedeckej i klinickej literatúre už dlhú dobu, a venovali sa mu viaceré klinické štúdie (UKPDS-the UK Prospective Diabetes Study (63), ADVANCE – the Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN – MR Controlled Evaluation (64) a ACCORD – the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (65)). Štúdie preukázali v ramene prísnej kontroly glykémie zlepšenie stavu mikrovaskulárnych komplikácií, ale na druhej strane neovplyvnilo to makrovaskulárne komplikácie (infarkt myokardu, cievne mozgové príhody) diabetu. Dokonca v ramene prísnej kontroly glykémie bola významne vyššia mortalita. Nedošlo tiež k redukcii incidencie SZ. Teda t.j. prevládajú dôkazy, že postačuje menej prísna, t.j. obvyklá či voľná kontrola glykémie.

Druhým problémom je farmakologická liečba diabetu. Vplyv liečby inzulínom na priebeh SZ

a na ventrikulárnu remodeláciu je kontroverzný, nakoľko protizápalový vplyv inzulínu a jeho priaznivý vplyv na energetický metabolizmus myocytu by mohli byť u SZ užitočné, ale naopak, hyperinzulinémia súčasne prispieva k hypertrofii komôr. Isté sledovania a údaje poisťovní (Kaiser Permanente, (66, 67) preukázali, že diabetici na inzulíne vyvíjajú častejšie SZ ako diabetici bez tejto liečby, a (z iného zdroja) u osôb s pokročilým SZ bol inzulín asociovaný s nárastom mortality (68). Je však tiež možné, že diabetici, čo užívajú inzulín, sú ťažšie chorí než diabetici bez inzulínu.

V oblasti perorálnych liekov máme dnes v liečbe diabetu viacero možností, avšak v dôsledku zvýšenej kardiovaskulárnej mortality v klinických štúdiách s tiazolidín-diómi, zostali v armamentáriu sulfonylureové látky (podporujú sekréciu inzulínu z pankreasu), meglitinidy (efekt ako predošlé látky), biguanidy (metformín: redukuje produkciu hepatálnej glukózy, zlepšujú inzulínovú senzitivitu) a alfa-glukozidázové látky (napr. akarboza, ktorá redukuje absorpciu cukrov v tráviacom trakte).

Z nových perorálnych antidiabetík sú úspešné inkretíny (podporujú produkciu inzulínu podporovanú glukózou), pričom majú aj isté protektívne KV vlastnosti a znižujú produkciu glukagónu (aktiváciou GLP-1 receptora), a inhibítory DPP-IV (dipeptidil-peptidázy) (inhibujú degradáciu GLP-1, a tým potencujú vplyv inkretínov). Metformín v prospektívnych štúdiách redukoval KV riziko a zlepšoval prežívanie pacientov so SZ (31, 69). Je to asi „jeden z najlepších antidiabetických liekov“ v oblasti liečby diabetu a jeho KV prejavov. V tejto oblasti veľa očakávame od inkretínov, s ktorými prebiehajú mnohé klinické štúdie a na ich výsledky treba však ešte počkať.

Záver, alebo odkaz pre klinickú prax

Výskyt SZ a diabetu (2. typu) stále stúpa a bude stúpať. Je preto potrebné sa obom ochoreniam venovať. Diabetes pokladáme nielen za rizikový faktor vzniku SZ, ale diabetes je účasný významne aj v patogenéze vzniku a progresie SZ. Lepšia je prevencia oboch ochorení ako ich liečba. Preto treba pátrať po prítomnosti diabetu v preventívnych prehliadkach, hlavne u osôb s pozitívnu rodinnou anamnézou diabetu. Je potrebné podporovať telesnú aktivitu, správnu výživu a brániť vzniku obezity. Tiež pátrať a liečiť iné rizikové faktory a ochorenia (fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia).

U pacientov s prekonaným infarktom tiež treba pátrať po prítomnosti diabetu a riešiť takého pacienta i z pohľadu prevencie či včasnej liečby SZ. Antiremodelačná liečba je tu

na mieste aj pred vznikom SZ (ACE inhibítory, betablokátory, event. i aldosterónové blokáto-ry).

Dôležitý je i výber farmakologickej liečby diabetu. Výhodným liekom je metformín, možno (ak treba) použiť sulfonylureové látky, inzulín a nádejné sa tč. ukazujú inkretíny.

Problém diabetu a SZ je však veľký a treba do neho zapojiť celú spoločnosť.

Literatúra

1. Mokán M, Galajda P, Prídavková D, et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2006; 12: 10–17.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29–34.
3. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1628–1637.
4. Nichols GA, Hillier TA, Erbrey JR, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614–1619.
5. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of heart failure in patients in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003; 107: 1284–1290.
6. MERIT – HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
7. Poole – Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European trial (COMET). *Lancet* 2003; 362: 7–13.
8. Cohn JN, Tognoni A. A randomized trial of the angiotensin – receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.
9. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668–2673.
10. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115: 1371–1375.
11. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, et al. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1984; 108: 31–37.
12. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALSartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 110: 1572–1578.
13. Das SR, Drazner MH, Yancy CW, et al. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) prevention trial. *Am Heart J*; 2004; 148: 883–888.
14. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 914–922.
15. From AM, Leibson CL, Bursi F, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006; 119: 591–599.
16. Hellerman JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, et al. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2002; 113: 324–330.
17. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 771–777.
18. Pijna IL, Buchter C. Heart failure in women. *Cardiol Rev* 2003; 11: 337–344.
19. Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010; 16: 971–979.

20. Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK: Cardiomyopathy in type 2 diabetes: update on pathophysiological mechanisms. *Herz* 2008; 33: 184–190.

21. Orasanu G, Plutzky J: The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: S35–S42.

22. Rask-Madsen C, King GL: Mechanisms of disease: Endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 46–56.

23. Khera A, McGuire DK: Management of diabetic dyslipidemia: need for reappraisal of the goals. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 83–91.

24. Mathewkutty S, McGuire DK: Platelet perturbations in diabetes: Implications for cardiovascular disease risk and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 541–549.

25. Libby P, Plutzky J: Inflammation in diabetes mellitus: Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *Am J Cardiol* 2007; 99: 27B–40B.

26. Lindsey JB, Cipollone F, Abdullah SM, McGuire DK: Receptor for advanced glycation end-products (RAGE). Cardiovascular implications. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6: 7–14.

27. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, et al. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2791–2795.

28. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007; 116: 434–448.

29. Poormina IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circulation* 2006; 98: 596–605.

30. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115: 3213–3223.

31. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms and pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 2006; 99(suppl. 1): 113–132.

32. Cai L, Wang Y, Zhou G, et al. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1688–1697.

33. Wang J, Song Y, El-Sherif L, et al. Cardiac metallothionein induction plays the major role in the prevention of diabetic cardiomyopathy by zinc supplementation. *Circulation* 2006; 113: 544–554.

34. Kass DA. Getting better without AGE: new insights into the diabetic heart. *Circ Res* 2003; 92: 704–706.

35. Cesario DA, Braz R, Shivkumar K. Alterations in ion channel physiology in diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 2006; 35: 601–610.

36. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, et al. Glycation, inflammation and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res* 2003; 93: 1159–1169.

37. Lim SH, MacFayden RJ, Lip GYH. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system and the heart. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1737–1748.

38. Noguchi T, Hunlich M, Camp PC, et al. Thin filament-based modulation of contractile performance in human heart failure. *Circulation* 2004; 110: 982–987.

39. Shigegawa M, Katanosaka Y, Wakabayashi S. Regulation of the cardiac Na⁺/Ca²⁺ exchanger by calcineurin and protein kinase C. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1099: 53–63.

40. Flesch M, Margulies KB, Mochmann HC, et al. Differential regulation of mitogen-activated protein kinases in the failing human heart in response to mechanical unloading. *Circulation* 2001; 104: 2273–2276.

41. Zhuburn YT, Grayburn P, Karim A. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1784–1789.

42. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, et al. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation* 2003; 108: 754–759.

43. Kuethe F, Sigusch HH, Bornstein SR, et al. Apoptosis in patients with dilated cardiomyopathy and diabetes: a feature of diabetic cardiomyopathy? *Horm Metab Res* 2007; 39: 672–676.

44. Iacobellis G, Ribando MC, Zappaterreno A, et al. Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2003; 11: 518–524.
45. Morisco C, Condorelli G, Trimarco V, et al. Akt mediates the cross-talk between beta-adrenergic and insulin receptors in neonatal cardiomyocytes. *Circ Res* 2005; 96: 180–188.
46. Wang CC, Goalstone ML, Drazu B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004; 53: 2735–2740.
47. Villarreal FJ, Kim NN, Ungab GD, et al. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation* 1993; 88: 2849–2861.
48. Dostal DE, Baker KN. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res* 1999; 85: 643–650.
49. Greenberg B, Quinones MA, Koipillai C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573–2581.
50. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776.
51. Mulieri LA, Leavitt BJ, Hasenfuss G, et al. Contraction frequency dependence of twitch and diastolic tension in human dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1992; 87(suppl 1): 199–212.
52. Szczepaniak LS, Victor RG, Orsi L, et al. Forgotten but not gone: the rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in America. *Circ Res* 2007; 101: 759–767.
53. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1548–1551.
54. Poirier P, Bogaty P, Philippon F, et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52: 1056–1061.
55. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 328–335.
56. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end-products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1186–1190.
57. Bertoni AG, Goff DC jr, D'Agostino RB jr. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2006; 29: 588–594.
58. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and Treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803–869.
59. Swedberg K, Komajda M, Boehm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–885.
60. Packer M, Coats AJ, Fowler MF, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658.
61. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
62. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.
63. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
64. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
65. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2553.
66. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA_{1c} levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J* 2006; 151: 91–98.
67. Nichols GA, Koro CE, Gullion CM, et al. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 51–57.
68. Smoke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 168–174.
69. Massoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure. *Circulation* 2005; 111: 583–590.

Článek přijat redakcí: 22. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2013

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika, LF UK a UN Bratislava

Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

murin@sm.unb.sk
